

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/02/2022.



Instituto de Biociências de Botucatu.



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL PAULISTA  
“Júlio de Mesquita Filho”  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS  
DE BOTUCATU

**INFLAMAÇÃO E CÂNCER: AVALIAÇÃO DAS VIAS CCL2 e TGF $\beta$ 1 NA CARCINOGENESE PROSTÁTICA EM RATOS VELHOS SUBMETIDOS À RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA E AO CONSUMO DE AÇÚCAR ATÉ A IDADE ADULTA**

**Matheus Naia Fioretto**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de mestre no Programa de Pós Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Estrutural e Funcional.

**Orientador:** Prof. Dr Luis Antonio Justulin Junior

**Coorientador:** Dr. Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos

**Colaboradora:** Ketlin Thassiani Colombelli

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional  
- Setor Morfologia

**Botucatu – São Paulo  
2021**

UNIVERSIDADE  
ESTADUAL PAULISTA  
“Júlio de Mesquita Filho”  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS  
DE BOTUCATU

**INFLAMAÇÃO E CÂNCER: AVALIAÇÃO DAS VIAS CCL2 e TGFβ1 NA  
CARCINOGENESE PROSTÁTICA EM RATOS VELHOS SUBMETIDOS À  
RESTRICÇÃO PROTEICA MATERNA E AO CONSUMO DE AÇÚCAR ATÉ A  
IDADE ADULTA**

**Matheus Naia Fioretto  
Luis Antonio Justulin Jr**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de mestre no Programa de Pós Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Estrutural e Funcional.

**Orientador:** Prof. Dr Luis Antonio Justulin Junior

**Coorientador:** Dr. Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos

**Colaboradora:** Ketlin Thassiani Colombelli

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional  
- Setor Morfologia

**Botucatu – São Paulo  
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 6/7500

Fioretto, Matheus Naia.

Inflamação e câncer : avaliação das vias CCL2 e TGFβ1 na carcinogênese prostática em ratos velhos submetidos à restrição proteica materna e ao consumo de açúcar até a idade adulta / Matheus Naia Fioretto. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu  
Orientador: Luis Antonio Justulin Jr  
Coorientador: Sergio Alexandre Alcantara dos Santos  
Capes: 20600003

1. Próstata - Câncer. 2. Inflamação. 3. Restrição calórica.  
4. Dietoterapia. 5. Dieta com restrição de proteínas.

Palavras-chave: Açúcar; Inflamação; Próstata ventral; Restrição proteica materna.

## AGRADECIMENTOS

Sozinhos não somos nada. Mudanças efetivas dependem, inevitavelmente, de outras mãos. O caminho precisa de companhia, pois quando diversas complexidades se entrelaçam, o resultado final é sempre mais evidente e bonito. Sozinho não sou nada, por isso meu muito obrigado a todos que, de alguma forma, deixaram e deixam pontinhos de amor e aprendizado em cada página do livro da minha vida, em cada passo da trajetória.

Agradeço, dessa forma:

Primeiramente, aos meus pais Paulo Sergio Fioretto e Leda Cristina Naia, que sempre me apoiaram em cada escolha e me fortaleceram a cada dificuldade. Gostaria de agradecer também à toda minha família, excepcionalmente minha vó Therezinha e minha Tia Mônica, por todo o suporte constante em todos os momentos bons e nas dificuldades – vocês são uma parte enfática e determinante de tudo que já me aconteceu de bom na vida. Por toda educação, criação e ensinamentos. Um obrigado carinhoso e amoroso aos meus avós, Romeu, Domarcindo e Sebastiana, minha tia Simone, tia Regina, tio Marcos, tio Valter, meu irmão Vitor Fioretto, minha prima Nathália Fioretto, e meu primo Orlando Weber.

Ao meu orientador, Dr. Luis Antonio Justulin Jr., que me acolheu ao final da graduação e me deu oportunidade de conhecer os bônus e ônus da carreira acadêmica, sempre com muita paciência, apoio e incentivo. Obrigado por me possibilitar um crescimento, e que essa curva se mantenha, sempre num direcionamento exponencial.

Ao Dr. Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos, meu coorientador, e à Ketlin Thassiani Colombelli, por todas as broncas necessárias e por todo o suporte científico mas, principalmente, amigo, gerando um conforto no ambiente de trabalho e auxiliando em toda a competência do mesmo.

Ao Laboratório de Matriz Extracelular e ao LaBDECA, por toda a companhia, competência, aprendizagem e trabalho. Aos professores Sérgio, Flávia, Wellerson, Fran, Isa, Hopi, Beatriz, Marcus, Alexandre, Barquilha, Caio, Juliana, Mirian, Isabele, e tantos outros que já passaram por aqui. Um agradecimento também ao pessoal do Prof. Barbisan, ao Mais e ao Guilherme, que me auxiliaram em várias análises.

Às agências de fomento, FAPESP (processo 2019/10410) e CAPES (nº001), por todo suporte e financiamento das etapas essenciais para a realização dessa dissertação.

A todos os docentes, discentes, funcionários do Departamento e a todos àqueles que participaram da minha trajetória, desde os anos iniciais de ensino, ao colégio Tyto Alba, e aos professores e companheiros da UNESP/Botucatu.

À Ariana, por todas as risadas, pelo ambiente descontraído e por todo o suporte

científico, e o Nilton, pela companhia, ensinamentos e pelos “limites” do trabalho. Também quero agradecer à Ana Carolina (Galah), por todo o suporte e seriedade durante esses anos de LABMEC, que me proporcionou um grande crescimento, e ao Luiz Marcos Frediani, meu amigo de Laboratório, República, e da vida, estando ao meu lado em todos os momentos, sejam eles de lazer, sejam eles de trabalho. Em especial também à Luiza e ao Renato, ics extremamente competentes que me ajudam em diversos momentos exacerbados, e que ainda estarão em muitos outros.

À professora Ariane Leite Rozza, por ter me possibilitado estar dentro da sala de aula de maneira constante, exercendo àquilo que mais me traz satisfação na vida: A docência.

Agradeço imensamente à professora Elisabete Cardieri, da qual tive o grande prazer de estar junto no projeto PIBID, juntamente com colegas incríveis: Euler, Maiara, Carol, Carol, Larissa, Suelen.

A todos os meus amigos, em especial àqueles que já dividiram um pouco da morada comigo (Rep Bagaçu de Kana). Com ênfase ao Gustavo Carvalho (João), ao Elian, ao Luiz, Danilo Bérghamo, Fabio Vendramini, Patricia, Alec. Também ao Nicolas, Gustavo, Lucas, Marcos, Luiza Catapani, Giovanni, Give...

Aos meus amigos da Põe, uma rep acolhedora e que sempre teve as portas abertas pra diversos momentos, em especial ao Gabriel, Guilherme e Ivan.

Aos meus amigos de faculdade, de sala de aula, festas e afins – Gabriela Duarte, Ana Casali, Nayara Martinelli, Pedro Paulo, Leo, Vinicius, Gabi, Ana Denadai, Lucas Luan, Pablo, Bruno, Marielly, entre tantos outros.

Um agradecimento imensamente carinhoso aos meus melhores amigos, Carol Fioretto e Romário Oliveira dos Santos, por todos os momentos incríveis que já passamos e ainda passaremos. As amizades vêm e vão, mas alguns vínculos são como marcas eternas em cada um de nós. Quero dizer que muito do que sou hoje e muito da minha felicidade são provenientes da existência e da companhia de vocês. Muito obrigado.

À instituição Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências e Programa de Pós-Graduação Biologia Geral e Aplicada por toda estrutura oferecida para que este projeto fosse desenvolvido.

Aos meus animais experimentais, os quais foram tratados com muito respeito.

Enfim, agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para que esta fase se realizasse.

Agradeço, de uma forma geral e englobada, a todos os meus professores e colegas de conhecimento, prazeres, conversas, distrações, pois tudo é necessário para uma vida feliz. Uma

montanha-russa de sinapses, viver, sentir, é tudo assim mesmo, um emaranhado de essências que precisam, no seu devido tempo, lugar, momento, ser flexível, doce e satisfatório. Viver é assim, é loucura, tristeza, carinho, dança, espanto, brincadeira de criança. Que eu leve sempre isso, a seriedade, mas também o brilho nos olhos de alguém que se espanta, alegremente, com um mundo cheio de possibilidades. E que seja leve, jardim, fruto de toda essa mescla inerente à vida. E que saiba ser sério também, nos momentos devidos. Mas que eu me lembre, sempre que olhar para mim mesmo, que:

*“A vida é muito importante para ser levada a sério.”*

Oscar Wilde

## LISTA DE ABREVIATURAS

CaP – Câncer de Próstata

CCL – Quimiocina atraente de monóctio

CTR- Grupo Controle

CTR+AÇU – Grupo controle + consumo de açúcar

DOHaD – *Development Origins Heath and Disease* (Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença)

HBP – Hiperplasia prostática benigna

IL – Interleucina

MAPK – Proteína quinase ativada por mitógenos

NF-KB – Fator nuclear *Kappa B*

OMS – Organização Mundial da Saúde PF- Programação Fetal

PV- Próstata ventral PA- Próstata anterior PD- Próstata dorsal

PIN – *Prostatic Intraepithelial* (Neoplasia)

PL – Próstata lateral

RPGL – Restrição proteica gestacional e lactacional

RPGL+AÇU – Restrição proteica gestacional e lactacional + consumo de açúcar

RPM – Restrição proteica materna

SM – Síndrome metabólica

TNF – Fator de necrose tumoral

TGF – Fator de transformação do crescimento



## RESUMO

Estudos epidemiológicos e experimentais têm demonstrado maior índice de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares na população adulta de indivíduos cujas mães tiveram condições inadequadas durante a gravidez, como a restrição proteica materna (RPM). Recentemente, estudos experimentais demonstraram que o sistema reprodutivo da prole também é afetado pela RPM. Articulado a isso, o aumento do consumo de "açúcar de adição" no mundo tem sido associado ao aumento global de casos de doenças metabólicas. Englobado a esse contexto, a RPM e o consumo de açúcar podem estar associados a processos inflamatórios prostáticos com o envelhecimento. Portanto, este trabalho teve como objetivo investigar o papel das vias de inflamação em ratos submetidos à RPM e/ou consumo de açúcar, com foco na próstata ventral (PV). Foram utilizados ratos machos da prole Sprague Dawley submetidos ou não à RPM (CEUA 951). Após o desmame, ratos machos nascidos de mães alimentadas com dieta normoproteica (CTR, 17% de proteína) ou dieta hipoproteica (RPGL, 6% de proteína), durante a gestação e lactação, foram divididos em 4 grupos experimentais (n = 6 / grupo): Controle (CTR): Consumiu dieta normoproteica e água padrão atéo dia pós natal (DPN) ; Controle + açúcar (CTR + AÇU): Consumiu dieta normoproteica e solução açucarada (10% diluída em água) até DPN 90; Restrição Proteica Gestacional e Lactacional (RPGL): Recebeu água normal até DPN90; e RPGL + AÇU: Consumiram solução açucarada até DPN 90. No DPN 540 os animais foram anestesiados, pesados e eutanasiados. O sangue foi coletado e utilizado para análises sistêmicas e a PV para análises morfológicas e moleculares. Os resultados demonstram redução do peso corporal no grupo RPGL e RPGL + AÇU, aumento do peso relativo prostático, além de menor quantidade de gordura total. Os parâmetros metabólicos como glicose, triglicerídeos e proteínas totais não apresentaram diferenças significativas, assim como os parâmetros de estresse oxidativo, o que demonstra que as condições adversas não foram suficientes para desencadear processos como obesidade, diabetes e síndrome metabólica. Alterações teciduais na PV foram observadas em todos os grupos experimentais, com ênfase no infiltrado inflamatório e inflamação para os grupos RPGL e RPGL+AÇU. Em relação aos parâmetros inflamatórios, observou-se aumento de mastócitos e macrófagos CD68 na PV de todos os grupos experimentais, quando comparados ao CTR, além da incidência de carcinoma em alguns animais destes grupos. Verificamos alta expressão das moléculas de IL-6 no RPGL e aumento de TGF- $\beta$ 1 nos animais do grupo RPGL + AÇU, sistêmico e intra-prostático. Associado a isso, a SMAD2/3 fosforilada estava diminuída, o que pode demonstrar que essa via de inflamação é exacerbada no grupo que foi submetido às duas condições adversas. Com esses resultados, é possível observar influência da inflamação nos processos deletérios relacionados ao envelhecimento, tanto em animais submetidos à RPM, quanto ao consumo de açúcar, mas com maior ênfase naqueles que apresentavam ambas as condições adversas. Isso demonstra que a RPM e o consumo de açúcar afetam negativamente e diretamente a homeostase prostática na senilidade, com influência de parâmetros inflamatórios, podendo ter relação na biologia do câncer neste tecido.

**Palavras-chave:** Restrição proteica materna, açúcar, próstata ventral, inflamação.

## ABSTRACT

Epidemiological and experimental studies have been demonstrated higher rate of obesity, diabetes and cardiovascular diseases in the adult population of individuals whose mothers had inadequate conditions during pregnancy, such as maternal low protein diet (LPD). Recently, experimental studies have demonstrated that the reproductive system are also affected by maternal LPD in the offspring rats. Linked to this, the increasing consumption of "added sugar" in the world has been associated to the global increase of metabolic diseases cases. Thus, maternal LPD and sugar consumption may be associated with inflammatory processes in the prostate with aging. Therefore, this project aims to investigate the role of inflammation pathways in rats submitted to maternal LPD, which together were exposed to sugar consumption, focusing on the ventral prostate (VP). Male Sprague Dawley offspring rats submitted or not to maternal LPD was used (CEUA951). Rats born from dams fed with control diet (CTR, 17% protein) or low protein diet (GLLP, 6% protein) during gestation and lactation period were divided in 4 experimental groups: Control (CTR) consumed control diet and water until PND 90; Control+sugar (CTR+SUG) consumed control diet and sugar solution (10% diluted in water) until PND 90; Gestational and Lactational Low Protein (GLLP) received normal water until PND 90; and GLLP+SUG consumed sugar solution until PND 90. On PND 540 they were anesthetized, weighed, and euthanized. The collected blood was used for systemic analysis and the VP for morphological and molecular analysis. The results demonstrate a reduction in body weight in the GLLP and GLLP+SUG, an increase in the prostate relative weight, in addition to a lower amount of total fat. Metabolic parameters such as glucose, triglycerides and total proteins did not show significant differences, as well as oxidative stress parameters, which demonstrates that adverse conditions were not sufficient to trigger processes such as obesity, diabetes, and metabolic syndrome. Tissue changes in VP were observed in all experimental groups, with an emphasis on inflammatory infiltrate and inflammation for the GLLP and GLLP+SUG groups. Regarding inflammatory parameters, there was an increase in mast cells and CD68 macrophages in the VP of all groups when compared to CTR, in addition to the incidence of carcinoma in some animals in these groups. We observed a systemic and intra-prostate high expression of IL-6 molecules in the GLLP and an increase in TGF- $\beta$ 1 in the animals of the GLLP +SUG group. Associated with this, the phosphorylated SMAD2/3 was reduced, which can demonstrate that this inflammation pathway is exacerbated in the group that was submitted to both adverse conditions. With these results, it is possible to observe an influence of inflammation in the harmful processes related to aging, both in animals submitted to maternal LPD, and in the consumption of sugar, but with greater emphasis on those that presented both adverse conditions. This demonstrates that maternal LPD and sugar consumption negatively and directly affect prostatic homeostasis in senility, with the influence of inflammatory parameters, which may be related to the biology of cancer in this tissue.

**Keywords:** Maternal protein restriction, sugar, ventral prostate, inflammation.

## Sumário

<b>CAPÍTULO I</b> .....	11
<i>1. INTRODUÇÃO</i> .....	12
<b>1.1</b> .....	14
<b>RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA: CONTEXTUALIZAÇÃO E IMPACTOS REPRODUTIVOS</b> .....	14
<b>1.2 CONSUMO DE AÇÚCAR, METABOLISMO E INFLAMAÇÃO</b> .	18
<b>1.3 ENVELHECIMENTO, VIAS INFLAMATÓRIAS E CÂNCER DE PRÓSTATA</b> .....	22
<i>2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA</i> .....	34
<i>3. OBJETIVOS</i> .....	34
<b>3.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	34
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	34
<i>4. RESULTADOS</i> .....	35
<i>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> .....	35
<b>CAPÍTULO II</b> .....	48
<i>Maternal low protein diet and sugar consumption in postnatal life alter the prostate morphophysiology and causes inflammation in aging.</i> .....	49

---

# CAPÍTULO I

---

# 1. INTRODUÇÃO

Evidências epidemiológicas correlacionam o aumento da incidência de doenças crônicas a processos sofridos ainda durante o desenvolvimento intrauterino. Este período de alta vulnerabilidade é de suma importância tanto para a gestante, como para o embrião/feto, sendo necessária a manutenção de condições adequadas, uma vez que nesta fase ocorre intenso processo de proliferação e diferenciação celular para o desenvolvimento e crescimento dos diferentes órgãos e sistemas (Burton et al., 2016). Nesse âmbito, existem diversos tipos de adversidades, dentre elas a desnutrição, que pode ser proteica, lipídica ou até mesmo de carboidratos, caracterizando um desequilíbrio entre o fornecimento de nutrientes e a demanda corporal responsável por assegurar a homeostasia (Antwi, 2008). Num contexto histórico acerca desses dados, o epidemiologista inglês David Barker foi um dos primeiros pesquisadores a demonstrar que algumas condições ocorridas durante a gestação estão correlacionadas à maior incidência de doenças nos descendentes. Entre os anos de 1935 e 1944, Barker coletou dados de gestantes e recém-nascidos (1298 pacientes) no hospital Sharo e Green, Lancashire, Inglaterra. Deste total, 449 foram localizados quando tinham entre 46 e 54 anos e, analisando dados de peso corpóreo ao nascimento, peso placentário, peso corpóreo e pressão arterial na idade adulta, Barker e seus colaboradores demonstraram que indivíduos com baixo peso ao nascer apresentaram maior risco de desenvolver doença coronariana e diabetes com o envelhecimento, concluindo que o baixo peso ao nascimento é fator de risco para doenças cardíacas e metabólicas na vida adulta (Barker et al., 1989).

Ao avaliar a influência de fatores ambientais sobre o desenvolvimento humano, Ravelli e colaboradores (1976) estudaram filhos de mulheres que, durante a gravidez, foram expostas a um período de escassez alimentar durante o cerco alemão à Holanda, ao final da 2ª Guerra Mundial, episódio conhecido como inverno da fome holandesa (1944-1945). Na vida adulta, esses indivíduos apresentaram padrões diferenciados de composição corporal dependendo da fase da gestação em que haviam sido expostos à desnutrição materna intrauterina. No caso, se a mãe tivesse sofrido desnutrição durante o último trimestre da gestação, tal grupo apresentava baixa incidência de obesidade. Todavia, se tivesse ocorrido no 1º trimestre da gestação, essa incidência de obesidade aumentava significativamente. Assim, demonstrou-se que, além do impacto negativo da restrição proteica materna (RPM) sobre a prole, os efeitos poderiam variar de acordo com o período gestacional em que esse ocorre. Dessa forma, esses estudos fomentaram que condições nutricionais adversas durante o período intrauterino e perinatal predisõem os indivíduos a desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas com o envelhecimento, definição conhecida como **Hipótese de Barker** (Barker, 1989). Sua teoria, apesar de inicialmente controversa, desencadeou o interesse

médico-científico, fomentando a criação de uma sociedade internacional voltada para este campo de pesquisa, denominada **Origem Desenvolvimentista da Saúde e Doença (DOHaD)**, que conta com instituições de pesquisa e de políticas públicas na Europa, América do Norte e regiões do Pacífico, bem como em países em desenvolvimento (Schulz, 2010). Os estudos que envolvem esse conceito são caracterizados por um termo denominado **programação** (ou “reprogramação”) **fetal (PF)** (Lucas et al., 1999). Sendo assim, a placenta é um ambiente de suma importância, pois se não responde ou mostra uma resposta insuficiente aos insultos no útero, o feto pode estar em risco de desenvolver doenças posteriores. Essa conexão íntima entre a placenta e o cérebro resultou, por fim, no conceito eixo placenta-cérebro (Rosenfeld, 2021).

Articulado a esse contexto, impactos de circunstâncias ocorridas durante o desenvolvimento intrauterino e perinatal podem se agravar quando associadas a fatores pós-natais desfavoráveis, tais como hábitos sedentários, consumo de alimentos ultraprocessados, hipercalóricos e pouco nutritivos, como o consumo de bebidas com adição de açúcar (Dearden & Ozanne, 2014; Miles, et al., 2018; West- Eberhard, 2019; Chazelas, et al., 2019). Dessa forma, filhotes nascidos de ratas alimentadas com dieta hipoproteica (menor que 8% de proteína) durante a gestação, que apresentam baixo peso ao nascimento, quando alimentados com dieta rica em gordura ou açúcar, apresentam intenso ganho de peso (*catch up growth*), e se igualam aos animais cujas mães se alimentaram de dieta padrão na gestação. Entretanto, este ganho de peso acelerado normalmente está associado à uma menor longevidade (Embleton et al., 2016), indicando que a nutrição durante períodos críticos de desenvolvimento tem forte impacto sobre a longevidade (Barker et al., 2004; McMillen et al., 2005). Sendo assim, o risco parece maior quando há baixo peso ao nascimento ou restrição de desenvolvimento intraútero, somados à aceleração do crescimento e maior ingestão de nutrientes no período pós-natal imediato, podendo ser relacionados a riscos metabólicos posteriores (Singhal et al., 2003, Singhal et al., 2004).

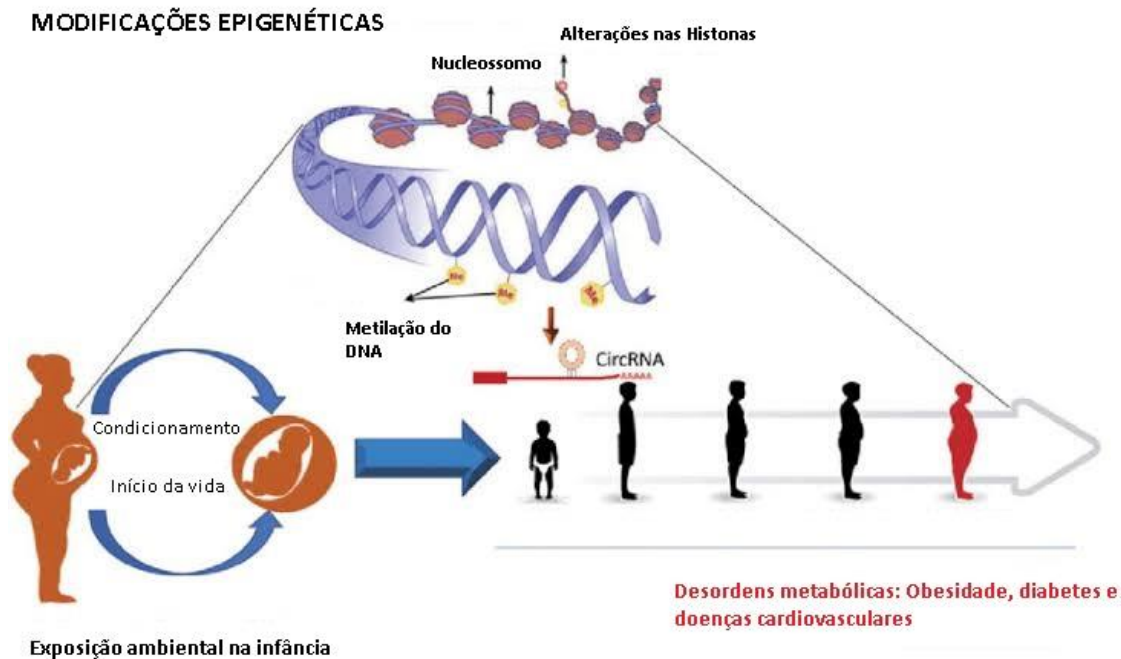
Nesse sentido, análises de órgãos específicos revelaram que a RPM, durante o período gestacional, acarreta menor número de néfrons nos rins (Habib et al., 2011), afetando a fisiologia de filtração glomerular e formação da urina (Sene et al., 2018); menor quantidade de células beta e ilhotas de *Langerhans* (Dahri et al., 1991), influenciando diretamente na regulação da glicemia e liberação de insulina (Long et al., 2021); proporção alterada entre os tipos celulares do fígado (Burns et al., 1997); menor número de neurônios que controlam o apetite (Plagemann et al., 2001), acarretando problemáticas no eixo hipotalâmico-hipofisário e no centro da saciedade; menor número de alvéolos pulmonares (Zana- Taieb et al., 2013), causando problemáticas na fisiologia respiratória e no processo de hematose; além de efeitos reprodutivos, incluindo atraso da angiogênese prostática

e incidência de carcinoma *in situ* no envelhecimento (Colombelli et al., 2017; Santos et al., 2019).

Englobado a essas condições, a próstata é uma glândula sexual acessória masculina que frequentemente é afetada pela hiperplasia benigna e pelo câncer (Guess, 2001), e as alterações que ocorrem na vida pré-natal e/ou pós-natal (desenvolvimento) podem ser determinantes para esses processos patológicos, durante a senilidade. Assim, são de grande interesse médico-científico os estudos correlatos a essa glândula, pela alta incidência de patologias (Banerjee et al., 2018) e por ser um problema de saúde pública a níveis globais. Outro ponto relevante é que a inflamação prostática também é um fator de risco para o câncer de próstata (CaP) (De Marzo et al., 2007. Sfanos et al., 2012; Sfanos et al., 2018; Michels et al., 2021).

## **1.1 RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA: CONTEXTUALIZAÇÃO E IMPACTOS REPRODUTIVOS**

A programação (ou “reprogramação”) pela dieta materna, correlata à restrição ou exacerbação de micronutrientes ou macronutrientes, já foi demonstrada em diversos estudos com animais experimentais, com consequências fisiológicas e metabólicas amplamente relatadas na prole (Hay et al., 2016; Vithayathil et al., 2018; Palladino et al., 2021; Gete et al., 2021), alterando, por exemplo, o ciclo estral e a histomorfometria ovariana (Côrtes et al., 2021). Esse quadro também afeta o sistema genital em diversos âmbitos, e alguns dos efeitos reprodutivos na prole masculina submetida à PF por RPM foram: Aumento do tempo de instalação da puberdade (Van Weissenbruch et al., 2005; Noriega et al., 2009), menor taxa de fertilidade (Santos et al., 2004; Zambrano et al., 2005), redução da distância ano-genital (Rinaldi et al., 2013; Colombelli et al., 2017), alteração na concentração sérica de testosterona e estradiol (Teixeira et al., 2007; Santos et al., 2019), menor expressão de receptores androgênicos no testículo (Rodríguez-González et al., 2012), aumento de biomarcadores e estresse oxidativo no câncer de CaP (Portela et al., 2021), além de enriquecimento de vias oncológicas no início da vida e no envelhecimento (Santos et al., 2020). Já há evidências crescentes descrevendo forte associação entre exposições ambientais durante o início da vida (pré e pós-natal) e o condicionamento biológico, definindo riscos de doença ao longo da vida dos descendentes. Alguns efeitos da PF estão elucidados na figura 01, demonstrando que fatores epigenéticos, derivados deste processo, acarretam modificações que induzirão a processos adversos durante o desenvolvimento e envelhecimento dos indivíduos (Agarwal et al., 2018).



**Figura 01.** DOHaD e epigenética. As influências do ambiente materno e as condições adversas que acarretam efeitos epigenéticos desencadeados no desenvolvimento e envelhecimento da prole. Durante a gestação ou no início da vida da prole, as exposições ambientais podem levar ao estabelecimento de modificações epigenéticas, como modificações de histonas, metilação do DNA, e regulação mediada por RNA não codificante. A persistência dessas modificações durante o desenvolvimento pós-natal pode condicionar a prole a desenvolver distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (Adaptado de Agarwal et al., 2018).

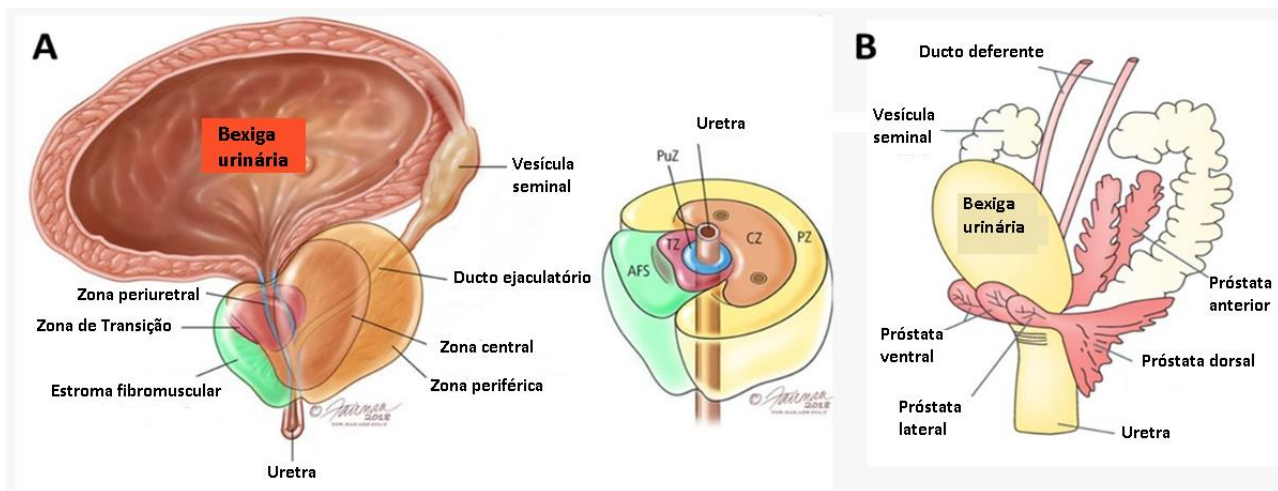
Dados recentes do nosso grupo demonstram que a RPM reduz o processo de angiogênese prostática, o qual pode estar relacionado à menor troca de moléculas entre os vasos e os compartimentos epitelial e estromal, impactando negativamente o desenvolvimento, maturação e função secretora da glândula (Colombelli et al., 2017). Considerando que a principal função do compartimento estromal é garantir um microambiente apropriado para o epitélio, torna-se relevante compreender como ele está a partir de alguma condição que seja antagônica à fisiologia ideal. Assim, o estroma fornece sinais e suporte para auxiliar nas funções da próstata, seja em condições saudáveis ou durante os processos agressivos, e diversas evidências indicam que a região estromal pode ter um papel central nos processos homeostáticos, como também nos inflamatórios da glândula (Nieto et al., 2014). A literatura já explana alguns efeitos de exposição durante gestação e lactação, como a dos ftalatos, que podem exercer um papel citotóxico direto ou indireto, desencadeando processos inflamatórios não bacterianos, influenciando na patogênese, distúrbios adaptativos e pré-neoplásicos na próstata de ratos, e possivelmente ativando vias alternativas do receptor de andrógeno (Scarano et al., 2009). Nesse sentido, é notório que alguns efeitos na RPM afetam negativamente o desenvolvimento e funcionamento do sistema genital masculino da prole, incluindo as glândulas



acessórias e a próstata (Ramos et al., 2010; Pinho et al., 2014) e, no envelhecimento, ocasiona maior incidência de lesões e carcinoma *in situ* (Santos et al., 2019), justificando o interesse pelo modelo de estudo.

Pareado a esse contexto, a importância da próstata é inerente ao sucesso reprodutivo, pois é uma glândula sexual acessória do sistema genital masculino responsável pela secreção do fluido seminal (Verze et al., 2016), produzindo aproximadamente 30% deste, e tem como funções liquefazer o sêmen, ativar a motilidade espermática e proteger os espermatozoides contra os danos imunológicos causados pelo sistema genital feminino (Zenzmaier et al., 2008). Seu desenvolvimento se inicia por volta do 15º dia em ratos, e entre a 9-10ª semana em humanos (Welsh et al., 2008), e sua morfogênese não é determinada pelo sexo genético, mas sim pela exposição a andrógenos que são produzidos pelos testículos fetais (Cunha et al., 1987). Assim, os andrógenos são os responsáveis pela masculinização dos tecidos, sendo atuantes desde o início do desenvolvimento dos órgãos genitais externos e internos, até o indivíduo chegar à puberdade, influenciando diretamente nas características sexuais secundárias e promovendo a manutenção dos órgãos dependentes de andrógenos por toda a vida adulta (Brinkmann, 2011). Macroscopicamente, a próstata humana é unilobulada, contendo três zonas: Zona central, ramificada anteriormente à parte prostática da uretra, circundando o ducto ejaculatório, Zona de transição, local da hiperplasia prostática benigna (HPB) (Timms, 2008), e a Zona periférica, que corresponde a 70% do volume da glândula e representa o local mais comum de malignidade (McNeal, 1988; Toivanen & Shen, 2017; Yacoub & Oto, 2018).

Já em ratos e camundongos, a glândula é composta por pares distintos de lóbulos (Figura 02), denominados: Próstata anterior (PA), próstata ventral (PV), próstata lateral (PL) e próstata dorsal (PD). Estas se dispõem ao redor da bexiga urinária e se diferenciam pelos padrões de ramificação, histologia e expressão das proteínas secretoras (Shirai et al., 2000; Marker et al., 2003). Outro ponto relevante a se considerar é que a próstata é altamente suscetível à transformação oncogênica, a uma frequência significativamente maior que a de outros tecidos sexuais secundários masculinos, como as vesículas seminais (Siegel et al., 2017). Dessa forma, compreender alguns aspectos do desenvolvimento glandular e sua influência no envelhecimento são importantes não só para o sucesso reprodutivo, como também para biologia do câncer. É notório, portanto, que efeitos calamitosos durante o ambiente intrauterino e lactacional podem desencadear problemáticas em todo crescimento e morfogênese, possibilitando uma janela de suscetibilidade a doenças no decorrer da vida.



**Figura 02.** Imagem ilustrativa da diferença entre a próstata de humanos e roedores. (A) Aparência macroscópica e organização microscópica da próstata humana, unilobulada, dividida em Zona central (CZ), Zona periférica (PZ), Zona de transição (TZ) e, por alguns autores, Zona periuretral (PuZ). (B) Vista anterolateral dos lobos prostáticos de roedores, em relação à bexiga urinária, vesículas seminais e uretra, evidenciando os quatro lobos – Próstata ventral, Próstata anterior, Próstata dorsal e lateral. (Adaptado de Marker et al., 2003).

É importante notar que, tanto em jovens, quanto idosos, a influência negativa sobre as células e tecidos pode afetar diretamente a fertilidade masculina e induzir a processos lesivos ao longo da vida, através da alteração do metabolismo, podendo acarretar um estado inflamatório. Nesse sentido, uropatógenos e bactérias atípicas, por exemplo, podem alterar o funcionamento dos espermatozoides, causando danos diretos ou mediados por imunidade (Roberts et. al, 1997; Schuppe et al., 2017). Nessa linha de pensamento, linfócitos T, macrófagos e linfócitos B que estão presentes na próstata adulta, em condições patológicas, podem causar problemáticas às células epiteliais e estromais, com liberação de citocinas e aumento da concentração de alguns fatores de crescimento, causando remodelação tecidual pelo crescimento fibromuscular (Gandaglia, et al, 2013), o qual pode fornecer uma reatividade ao microambiente e retroalimentar possíveis processo pré-neoplásicos.

Com essas características, pode-se compreender que a morfologia prostática, seu metabolismo, vias dependentes de hormônios, vias moleculares e condições que possam estar modificadas são de suma importância para estabelecer alterações agudas, crônicas, patológicas e até agressivas, pois fibroblastos, naturais da matriz extracelular da glândula, quando estão associados ao câncer, podem exercer um papel de progressão dessa condição, sustentando metabolicamente a sobrevivência e o crescimento das células cancerosas, acarretando o recrutamento de células inflamatórias e imunes e promovendo a transição mesenquimal epitelial, o qual favorece parâmetros metastáticos (Chiarugi et al., 2014). Isso sugere que modificações durante o próprio desenvolvimento já podem modular o ambiente tecidual, incluindo o sistema genital e a próstata, o qual pode acarretar problemáticas não só na vida adulta, mas, principalmente, na senilidade.

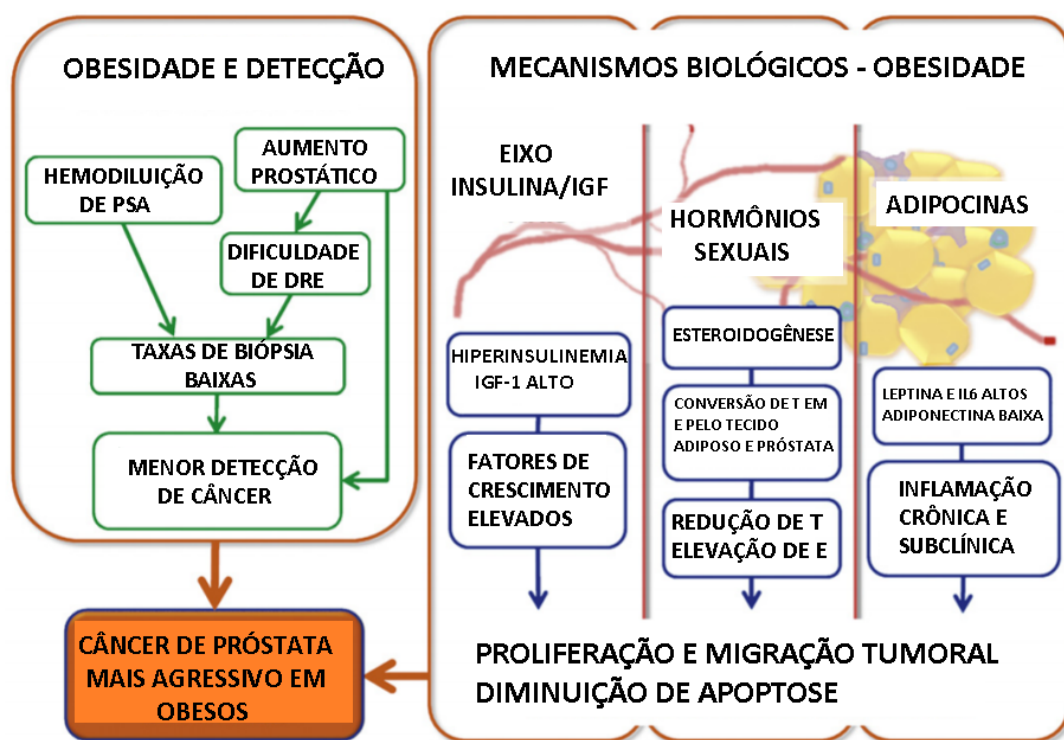
## 1.2 CONSUMO DE AÇÚCAR, METABOLISMO E INFLAMAÇÃO

Além da RPM, uma condição pré-natal, exposições pós-natais podem influenciar o organismo a respostas crônicas e/ou exacerbadas, que possam comprometer o funcionamento normal dos diversos órgãos. Sabe-se, por exemplo, que a exposição contínua a disruptores endócrinos pode comprometer a fertilidade masculina na puberdade e, a longo prazo, tornam o tecido prostático mais suscetível a patologias (Aquino et al., 2019). Não só disruptores endócrinos, como também outros componentes ambientais, podem afetar diversos sistemas, como os fatores dietéticos, do qual se enquadra o consumo de açúcar. Nesse sentido, organizações mundiais de governo e saúde têm se dedicado a avaliar a relação entre o aumento do consumo de açúcares na dieta e a incidência de obesidade e doenças correlatas, como diabetes e doenças cardiovasculares (Newens & Walton, 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o consumo de “açúcares de adição”, ou seja, carboidratos simples que são adicionados artificialmente durante o processamento industrial dos alimentos, devem ser reduzidos num percentual de menos de 10% do total de calorias diárias, uma vez que o consumo superior a essa porcentagem pode levar ao aumento de obesidade e doenças não transmissíveis, tais como diabetes e hipertensão. Outra recomendação é feita para limitar este total a não mais de 5% (WHO, 2015). Neste contexto, o consumo de bebidas com adição de açúcares aumentou de forma drástica e, nos EUA, entre 1977 e 2003, o conteúdo energético dos açúcares adicionados nas bebidas teve um aumento de 377 kJ/d (90 kcal/d), e açúcares em alimentos por volta de 96 kJ/d (23 kcal/d) (Powell et. al, 2016). Isso demonstra a problemática do consumo indireto de açúcar pelo excesso de alimentos e bebidas industrializados e processados, uma questão articulada ao processo de industrialização e a modulação dos hábitos dietéticos atuais, que abrange não só os EUA, como o mundo todo.

Sabendo-se da problemática que envolve o açúcar e doenças crônicas, é possível contextualizar seus efeitos, do qual estudos já demonstraram que disfunções sexuais e reprodutivas, incluindo impotência, redução da libido, prejuízo da espermatogênese e infertilidade, diminuição da qualidade espermática, decorrente de alterações nos testículos e glândulas sexuais acessórias, são frequentemente associados com o diabetes (Kolodny et al., 1974; Bartak et al., 1975; Handelsman et al., 1985; Niven et al., 1995; Baccetti et al., 2002; Ryu et al., 2003; Ding et al., 2015; Leisegang et al., 2021). Em outro experimento, realizado por Camargo e colaboradores (2017), relatou-se aumento da expressão de enzimas antioxidantes na PV da prole de mães diabéticas, e associou-se o aumento do estresse oxidativo às alterações morfofuncionais prostáticas, similares às observadas por Santos e colaboradores (2014).

Ainda no contexto nutricional, na última década a síndrome metabólica (SM) e os marcadores do metabolismo foram identificados como fatores de risco potenciais para HPB e a maioria dos sintomas do trato urinário inferior (Giri et al., 2015). Dessa forma, a SM engloba um grupo de doenças crônicas, incluindo obesidade, dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina (Martins et al., 2019), e este é um problema à nível mundial, que vem trazendo diversas discussões e pesquisas no meio acadêmico, pois, nos últimos anos, tem-se observado o aumento das SMs em idades mais precoces na população, afetando pelo menos 10% dos adolescentes e 25% dos adultos (O'Neill & O'Driscoll, 2015; Nolan et al., 2017; Pucci et al., 2017; Gurka et al., 2018; Reisinger et al., 2021). Sabendo desta convergência entre excesso de consumo de alguns micronutrientes e macronutrientes e a SM e seus efeitos sistêmicos, inclusive na próstata (Figura 03), é nítida a relevância de se avaliar qual o papel ou mecanismos moleculares que podem desencadear essas correlações derivadas do açúcar.

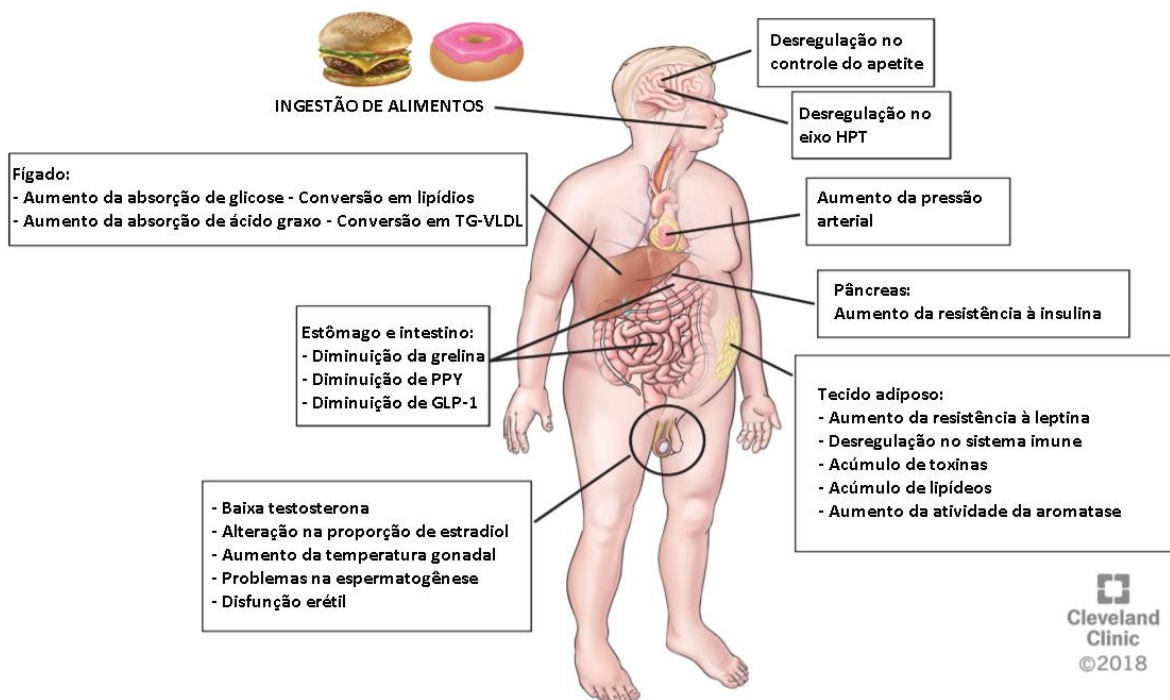


**Figura 03.** Obesidade e mecanismos biológicos que contribuem para a associação epidemiológica entre obesidade e agressividade do CaP. Importante delimitar que a obesidade é um dos fatores que estão inclusos na síndrome metabólica, processo que pode ter relação com excessivos consumos de alguns micronutrientes e macronutrientes, como o açúcar. DRE = Exame retal digital; E = Estrogênio; IGF = Fator de crescimento semelhante à insulina; IL = Interleucina; PSA = Antígeno específico da próstata; T = Testosterona. Adaptada de Allott et al., 2013.

É importante, portanto, a compreensão acerca da ingestão dietética e seu papel na regulação da saúde, inclusive no âmbito que condiz com os processos inflamatórios. Nessa perspectiva, durante o consumo de alimentos contendo açúcar, glicose e frutose, tais monossacarídeos são absorvidos e

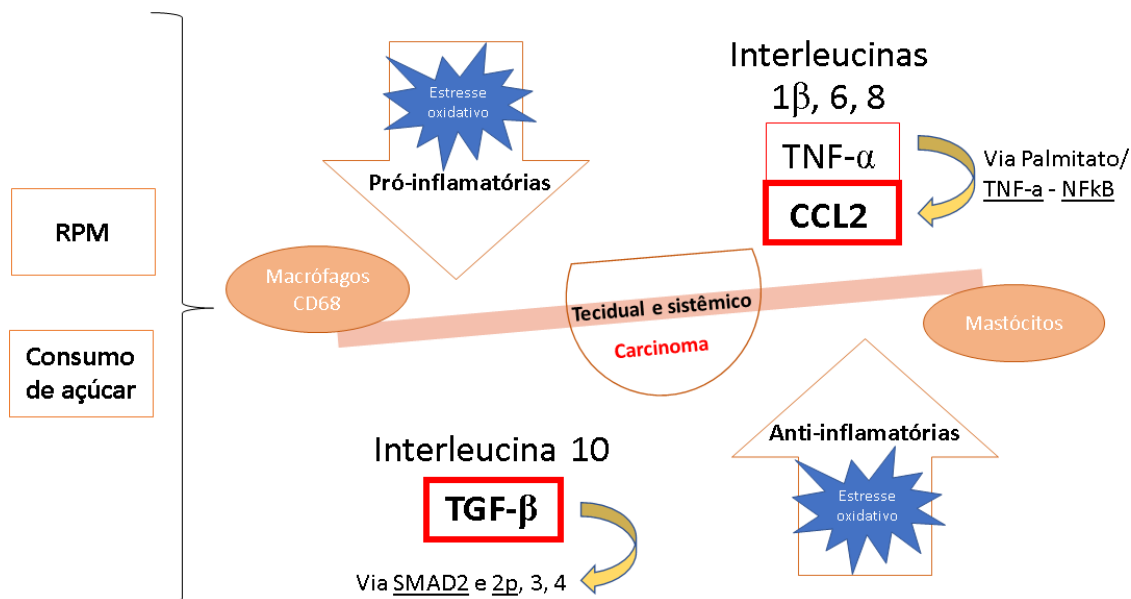
metabolizados de forma diferente. A frutose, em particular, não tem sua regulação pela insulina e seu metabolismo leva à significativa inflamação e adiposidade visceral, enquanto o excesso de glicose leva ao aumento de gordura subcutânea (Stanhope et al., 2009; Tchernof & Després, 2013). A frutose induz à inflamação, ocasionando aumento na 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase-1, e gera elevação nos níveis de cortisol intracelular em adipócitos subcutâneos, alterando ainda mais os processos metabólicos, de forma a prejudicar a função dos órgãos (London & Castonguay, 2011; Snel et al., 2012; Vasiljevic et al., 2014). Os mecanismos que envolvem o consumo dos açúcares “de adição” estão correlacionados, portanto, à inflamação metabólica, caracterizada por infiltrado de macrófagos e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa - TNF- $\alpha$  - (Hotamisligilet al., 1993), podendo causar resistência à leptina e liberação de espécies reativas de oxigênio (EROS), derivando num recrutamento de monócitos e perpetuação do processo inflamatório (Fantuzzi et al., 2000; Shapiro et al., 2011). Sendo assim, é importante delinear os processos inflamatórios que derivam do alto consumo calórico de carboidratos durante a juventude, num âmbito de caracterizar os mecanismos sistêmicos e teciduais que envolvem os distúrbios no envelhecimento.

De forma minuciosa no que circunda as questões sobre próstata, inflamação e dietética, sabe-se que o consumo de açúcares concentrados pode estar relacionado ao risco de CaP, por meio da ativação de citocinas inflamatórias, como interleucinas, proteína C reativa e TNF (Lyngdoh et al., 2011), além de outros elementos, podendo ter uma correlação enfática com o nível de ácido úrico elevado no soro (Newens & Walton, 2016), o qual pode levar ao aumento da produção de IL- 1 $\beta$  e inflamação crônica (Shi, 2010). Alternativamente, o colesterol elevado pode ser relacionado ao risco de CaP também (Allott et al., 2014), induzindo a ativação da sinalização por NF-KB (Welty, 2013). Nessa lógica, uma condição que pode levar à perda de homeostasia não afetará apenas um órgão, mas sim um conjunto de tecidos e sistemas de maneiras distintas, caracterizando efeitos em um contexto integrado (Figura 04), sejam elas por vias desreguladas, exacerbação de alguns componentes biológicos ou até mesmo a falta de produção de componentes essenciais (Martins et al., 2019).



**Figura 04.** Fisiopatologia da síndrome metabólica, efeitos e consequências de cada componente (obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e pressão arterial elevada) no corpo humano. Uma visão sistêmica e fisiológica de como as patologias podem influenciar vários tecidos e sistemas concomitantemente, mas de maneiras distintas. Assim, o consumo do açúcar, que pode levar à síndrome metabólica ou a processos patológicos anteriores, é uma questão que não vai afetar somente o sistema genital masculino e a próstata, mas também outros sistemas. HPT: hipotálamo- hipófise-tireóide, TG: triglicérides, VLDL: lipoproteínas de densidade muito baixa, PYY: peptídeo YY, GLP-1: glucagon like peptide-1, CCK: colecistocinina. Adaptado de Martins et al., 2019.

Com isso, a ingestão de bebidas ricas em frutose ou açúcares adicionados, por exemplo, tem sido associada à SM, caracterizada por hipertensão, colesterol LDL alto, ácido úrico elevado e também inflamação (Johnson et al., 2009; Johnson et al., 2010; Jalal et al., 2010). A literatura já mostrou, também, que a ingestão de carboidratos ou adição de açúcar pode ter uma correlação inerente com o risco de CaP (Miles et al., 2018). Em um estudo prospectivo de coorte sueco, observou-se que alguns carboidratos refinados, como bolos e biscoitos, cereais com baixo teor de fibras, arroz e massas, foram associados ao CaP de baixo grau (Drake et al., 2012). Dessa forma, é possível delimitar diversos mecanismos que podem influenciar na relação entre as doenças crônicas e o consumo de açúcar, além de articular alguns desses pontos com problemáticas no sistema genital masculino, no que tange à senilidade e carcinogênese.



**Figura 14.** Delineamento dos objetivos deste trabalho. Avaliação dos efeitos da RPM e do consumo de açúcar em relação a parâmetros prostáticos e sistêmicos, inclusive tumorais, correlacionados a moléculas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias e, em específico, das vias do TGF- $\beta$ 1 e CCL2.

## 4. RESULTADOS

Os resultados dessa dissertação estão contidos, em forma de artigo científico, no capítulo 2 sob o título “*Maternal low protein diet and sugar consumption in postnatal life alter the prostate morphophysiology and causes inflammation in aging*”.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agarwal, P., Morriseau, T. S., Kereliuk, S. M., Doucette, C. A., Wicklow, B. A., & Dolinsky, V. W. (2018). Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. In *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (Vol. 55, Issue 2, pp. 71–101). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1422109>.

Aguirre-Gamboa R, Gomez-Rueda H, Martínez-Ledesma E, Martínez-Torteya A, Chacolla-Huaringa R, Alberto Rodriguez-Barrientos, José G. Tamez-Peña, Victor Treviño (2013) **SurvExpress: An Online Biomarker Validation Tool and Database for Cancer Gene Expression Data Using Survival Analysis.**

Ahmad, R.; Al-Roub, A.; Kochumon, S.; Akther, N.; Thomas, R.; Kumari, M.; Koshy, M.S.; Tiss, A.; Hannun, Y.A.; Tuomilehto, J.; Sindhu, S.; Rosen, E.D. The Synergy between Palmitate and TNF- $\alpha$  for CCL2 Production Is Dependent on the TRIF/IRF3 Pathway: Implications for Metabolic Inflammation. **J Immunol.** May 15, 2018, 200 (10) 3599-3611; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701552>.

Alexander, R.B.; Trissel, D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey, **Urology** 48 (4)

(1996) 568–574.

Allott, E. H., Masko, E. M., & Freedland, S. J. (2013). Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. In **European Urology** (Vol. 63, Issue 5, pp. 800–809). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013>.

Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, et al. (2014) Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: results from the SEARCH database. **Cancer Epidemiol Biomarkers**. Prev 23, 2349– 2356.

Antwi, S. Malnutrition: Missed Opportunities for Diagnosis. **Ghana Med J.**, v.42, p. 101-104, 2008.

Aquino, A. M., Salata, G. C., Pinho, C. F., de Freitas, A. T. A. G., Périco, L. L., de Lion Siervo, G.E. M., Mendes, L. O., Da Cunha De Medeiros, P., Justulin, L. A., Fernandes, G. S. A., Perobelli, J. E., & Scarano, W. R. (2019). Arsenic exposure during prepuberty alters prostate maturation in pubescent rats. **Reproductive Toxicology**, 89, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.010>

Arthur R, Williams R, Garmo H, et al. Serum inflammatory markers in relation to prostate cancer severity and death in the Swedish AMORIS study. **Int J Cancer**. 2018;142:2254-2262.

Azenshtein E, Luboshits G, Shina S, Neumark E, Shahbazian D, Weil M, Wigler N, Keydar I, Ben-Baruch A (2002) The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression: regulation of expression and potential mechanisms of promalignant activity. **Cancer Res** 62(4): 1093–2102.

Baccetti, B., La Marca, A., Piomboni, P., Capitani, S., Bruni, E., Petraglia, F., De Leo, V. Insulindependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. **Hum Reprod**, 17, 2673-2677, 2002.

Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet**. 2001;357(9255):539–545.

Banerjee, P. P., Banerjee, S., Brown, T. R., & Zirkin, B. R. (2018). Androgen action in prostate function and disease. **American Journal of Clinical and Experimental Urology**, 6(2), 62–77.

Barker, D.J.P., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., Wadsworth, M.E.J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **BMJ**. 298:564- 7, 1989.

Barker, D.J. The developmental origins of well-being. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**. 359:1359-66, 2004.

Bartak, V., Josifko, M., Horackova, M. Juvenile diabetes and human sperm quality. **Int J Fertil**, 20,30-32, 1975.

Battle E., Massague J. Transforming growth factor-beta signaling in immunity and cancer. **Immunity** (2019) 50 924–940.

Bhowmick, N. A., Chytil, A., Plieth, D., Gorska, A. E., Dumont, N., Shappell, S., Washington, M. K., Neilson, E. G., & Moses, H. L. (2004). TGF- $\beta$  Signaling in Fibroblasts Modulates the Oncogenic Potential of Adjacent Epithelia. **Science**, 303(5659), 848–851. <https://doi.org/10.1126/science.1090922>.

Bianco, JJ, McPherson, SJ, Wang, H, Prins, GS, and Risbridger, GP. Transient neonatal estrogen exposure to estrogen-deficient mice (aromatase knockout) reduces prostate weight and induces inflammation in late life. **Am J Pathol**. 2006; 168: 1869–1878.



Blobe, G.C; Schiemann, W.P; Lodish, H.F. “Role of transforming growth factor  $\beta$  in human disease,” **New England Journal of Medicine**, vol. 342, no. 18, pp. 1350–1358, 2000.

Bouraoui, Y.; Ricote, M.; Garcia-Tunon, I.; Rodriguez-Berriguete, G.; Touffehi, M.; Rais, N.B.; Fraile, B.; Paniagua, R.; Oueslati, R.; Royuela, M. Pro-inflammatory cytokines and prostate-specific antigen in hyperplasia and human prostate cancer, **Cancer Detect. Prev.** 32 (2008) 23–32.

Brat DJ, Bellail AC, Van Meir EG. The role of Interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. **Neuro-oncol** 2005;7:122–33.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

Brinkmann, A.O. Molecular mechanisms of androgen action- a historical perspective. **Methods Mol Biol.**, v. 776, p. 3-24, 2011.

Burns, S.P., Desai, M., Cohen, R.D., Hales, C.N., Iles, R.A., Germain, J.P., Going, T.C., Bailey, R.A. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. **J Clin Invest.** 100:1768-74, 1997.

Burton, G.J., Fowden, A.L., Thornburg, K.L. Placental Origins of Chronic Disease. 2016

Calder, P.C., Carding, S.R., Christopher, G., Kuh, D., Langley- Evans, S.C., McNulty, H., 2018. A holistic approach to healthy ageing: how can people live longer, healthier lives? **J Hum Nutr Diet** 31, 439e450.

Camargo, A.C., Santos, S.A.A, Rinaldi, J.C., Constantino, F. B., Colombelli, K.T., Scarano, W.R., Felisbino, S.L., Justulin, L.A. Streptozotocin-induced maternal hyperglycemia increases the expression of antioxidant enzymes and mast cell number in offspring rat ventral prostate. **Anat.Rec.** 2017.

Chazelas, E. et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. **The BMJ**, v. 366, 2019.

Chiarugi, P., Paoli, P., & Cirri, P. (2014). Tumor microenvironment and metabolism in prostate cancer. **Seminars in Oncology**, 41(2), 267–280. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.03.004>.

Chen, X., Liu, C., Lu, Y., Yang, Z., and Lu, L. (2012). Paeoniflorin regulates macrophage activation in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. **BMC Complement. Alternat. Med.** 12:254. doi: 10.1186/1472-6882-12-254.

Chen EY, Tan CM, Kou Y, Duan Q, Wang Z, Meirelles GV, Clark NR, Ma'ayan A. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. **BMC Bioinformatics.** 2013;128(14).

Cohen-Naftaly, M., & Friedman, S. L. (2011). Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. In *Therapeutic Advances in Gastroenterology* (Vol. 4, Issue 6, pp. 391–417). **Therap Adv Gastroenterol.** <https://doi.org/10.1177/1756283X11413002>.

Collins, M.M.; Stafford, R.S.; O'Leary, M.P. et al., How common is prostatitis? A national survey of physician visits, **J. Urol.** 159 (4) (1998) 1224–1228.

Colombelli, K. T., Santos, S. A. A., Camargo, A. C. L., Constantino, F. B., Barquilha, C. N., Rinaldi, J. C., Felisbino, S. L., & Justulin, L. A. (2017). Impairment of microvascular angiogenesis is associated with delay in prostatic development in rat offspring of maternal protein malnutrition.

**General and Comparative Endocrinology**, 246, 258–269.

<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.12.016>

Côrtes LS, Silveira HS, Lupi LA, de Mello Santos T, Cavariani MM, Domeniconi RF, Gaiotte LB, de Moraes Oliveira DA, Justulin LA, de Almeida Chuffa LG. Maternal protein restriction impairs nutrition and ovarian histomorphometry without changing p38MAPK and PI3K-AKT-mTOR signaling in adult rat ovaries. **Life Sci.** 2021 Jan 1;264:118693. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118693.

Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. **Nature.** 2002;420(6917):860–867.

Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. . Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. **J Cell Biochem** 95:497–505, 2005.

Cunha, g.r.; Donjacour, a.a.; Cooke, p.s.; Mee, s.; Bigsby, r.m.; Higgins, s.j.; Sugimura, y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. **Endocr Rev.**, v. 8, p. 338- 62, 1987.

Dahri, S., Snoeck, A., Reusens-Billen, B., Remacle, C., Hoet, J.J. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. **Diabetes.** 40:115-20, 1991.

Dai J., Lu Y., Roca H. et al. Immune mediators in the tumor microenvironment of prostate cancer. **Chin. J. Cancer** (2017) 36 29.

Da Silva HB1, Amaral EP, Nolasco EL, de Victo NC, Atique R, Jank CC, Anschau V, Zerbini LF, Correa RG. Dissecting Major Signaling Pathways throughout the Development of Prostate Cancer. **Prostate Cancer.** 2013;2013:920612. 10.1155/2013/920612.

De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. **Nat Rev Cancer.** 2007;7:256–69.

Dearden, L., Ozanne, S.E. The road between early growth and obesity: new twists and turns.2014.

Ding GL, Liu Y, Liu ME, Pan JX, Guo MX, Sheng JZ, Huang HF. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. **Asian J Androl.** 2015 Nov-Dec;17(6):948-53. doi: 10.4103/1008-682X.150844.

Drake, I, Sonestedt, E, Gullberg, B, et al. (2012) Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. **Am J Clin Nutr** 96, 1409–1418.

Elaraj, D.M.; Weinreich, D.M.; Varghese, S.; Puhlmann, M.; Hewitt, S.M.; Carroll, N.M.; Feldman, E.D.; Turner, E.M.; Alexander, H.R. The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts, **Clin. Cancer Res.** 12 (2006) 1088–1096.

Embleton, N.D., Korada, M., Wood, C.L., Pearce, M.S., Swamy, R., Cheetham, T.D. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. **Arch Dis Child.** Archdischild- 2015-310190, 2016.

Fantuzzi, G.; Faggioni, R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. **J. Leukoc Biol**, 68 (4) (2000), pp. 437-446.

Freeman CR, Zehra A, Ramirez V, Wiers CE, Volkow ND, Wang GJ. Impact of sugar on the body, brain, and behavior. **Front Biosci** (Landmark Ed). 2018 Jun 1;23:2255-2266.

Fridovich, I. The biology of oxygen radicals. **Science**; 201:875– 80, 1978.

Gandaglia, G. et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). **BJU Int.** 112, 432–441 (2013).

Gete DG, Waller M, Mishra GD. Pre-pregnancy diet quality and its association with offspring behavioral problems. **Eur J Nutr.** 2021 Feb;60(1):503-515. doi: 10.1007/s00394-020-02264-7.

Giri A, Edwards TL, Motley SS, Byerly SH, Fowke JH. Genetic determinants of metabolism and benign prostate enlargement: associations with prostate volume. **PLoS ONE.** 2015;10:e0132028.

Grochot-Przeczek, A., Dulak, J., & Jozkowicz, A. (2012). Haem oxygenase-1: Non-canonical roles in physiology and pathology. In *Clinical Science* (Vol. 122, Issue 3, pp. 93–103). **Portland Press Ltd.** <https://doi.org/10.1042/CS20110147>.

Guess, H.A. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. **Epidemiol.Rev.**, v. 23, p. 152-158, 2001.

Gurka, M. J.; Filipp, S. L.; Deboer, M. D. Geographical variation in the prevalence of obesity, metabolic syndrome, and diabetes among US adults article. **Nutrition and Diabetes**, v. 8, n. 1, p. 14, 1 dez. 2018.

Gustafson, B., A. Hammarstedt, C. X. Andersson, and U. Smith. 2007. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 27: 2276–2283.

Habib, S., Zhang, Q., Baum, M. Prenatal programming of hypertension in the rat: Effect of postnatal rearing. **Nephron Extra.** 1:157-65, 2011.

Halova, I., Draberova, L., & Draber, P. (2012). Mast cell chemotaxis chemoattractants and signaling pathways. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 3, Issue MAY). **Front Immunol.** <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00119>.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell** 2011; 144: 646–674

Handelsman, D.J., Conway, A.J., Boylan, L.M., Yeu, D.K., Turtle, J.R. Testicular function and glycemic control diabetic men. A controlled study. **Andrology** 17, 488-496, 1985.

Hay, S. M., McArdle, H. J., Hayes, H. E., Stevens, V. J., & Rees, W. D. (2016). The effect of iron deficiency on the temporal changes in the expression of genes associated with fat metabolism in the pregnant rat. **Physiological Reports**, 4(21). <https://doi.org/10.14814/phy2.12908>

Heldin, C.-H.; Miyazono, K.; ten Dijke, P. TGF- $\beta$  signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. **Nature** 390, 465–471 (1997).

Heldin, C.-H.; Landström, M.; Moustakas, A. Mechanism of TGF- $\beta$  signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial–mesenchymal transition. *Curr. Opin. Cell Biol.* 21, 166–176 (2009).

Hotamisligil, G.S.; Shargill, N.S.; Spiegelman, B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-1: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, 259 (5091) (1993), pp. 87-91.

INCA. (2020). O Câncer de Próstata| INCA - **Instituto Nacional de Câncer**. Câncer de Próstata.

Izumi K, Fang LY, Mizokami A, Namiki M, Li L, Lin WJ, Chang C. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. **EMBO Mol Med.** 2013; 5: 1383-1401.

Jalal, DI, Smits, G, Johnson, RJ, et al. (2010) Increased fructose associates with elevated blood pressure. **J Am Soc Nephrol** 21, 1543–1549.

Johnson, RJ, Perez-Pozo, SE, Sautin, YY, et al. (2009) Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? **Endocr Rev** 30, 96–116.

Johnson, RJ, Sanchez-Lozada, LG & Nakagawa, T (2010) The effect of fructose on renal biology and disease. **J Am Soc Nephrol** 21, 2036–2039.

Jung YS, Lee HY, Kim SD, Park JS, Kim JK, Suh PG, Bae YS (2013) Wnt5a stimulates chemotactic migration and chemokine production in human neutrophils. **Exp Mol Med** 45: e27.

Khan, F. U., Ihsan, A. U., Khan, H. U., Jana, R., Wazir, J., Khongorzul, P., Waqar, M., & Zhou, X. (2017). Comprehensive overview of prostatitis. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 94, pp. 1064–1076). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.016>.

Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer. **Adv Protein Chem Struct Biol**. 2020;119:199-245. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.09.004..

Kalluri, R., & Zeisberg, M. (2006). Fibroblasts in cancer. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 6, Issue 5, pp. 392–401). **Nat Rev Cancer**. <https://doi.org/10.1038/nrc1877>.

Kolodny, R.C., Kahn, C.G., Goldstein, H.H., Barnett, D.M. Sexual dysfunction in diabetic men. **Diabetes** 23, 306-309, 1974.

Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, Koplev S, Jenkins SL, Jagodnik KM, Lachmann A, McDermott MG, Monteiro CD, Gundersen GW, Ma'ayan A. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. **Nucleic Acids Research**. 2016.

Lebrecht A, Grimm C, Lantsch T, Ludwig E, Hefler L, Ulbrich E, Koelbl H. Monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients with breast cancer. **Tumour Biol**. 2004;25(1–2):14–17.

Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. **Andrologia**. 2021 Feb;53(1):e13617. doi: 10.1111/and.13617.

Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. **J Immunol** 2003;170:3369–76.

Li S, Wang W, Zhang N, Ma T, Zhao C (2014) IL-1beta mediates MCP-1 induction by Wnt5a in gastric cancer cells. **BMC Cancer** 14: 480.

Lin TH, Izumi K, Lee SO, Lin WJ, Yeh S, Chang C. Anti-androgen receptor ASC-J9 versus anti- androgens MDV3100 (Enzalutamide) or Casodex (Bicalutamide) leads to opposite effects on prostate cancer metastasis via differential modulation of macrophage infiltration and STAT3-CCL2 signaling. **Cell Death Dis**. 2013; 4: e764.

Liu, Y., Mikrani, R., Xie, D., Wazir, J., Shrestha, S., Ullah, R., Baig, M. M. F. A., Ahmed, A., Srivastava, P. K., Thapa, K. B., & Zhou, X. (2020). Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, 34(2), 160–172. <https://doi.org/10.1111/fcp.12517>.

Loberg RD, Day LL, Harwood J, Ying C, St John LN, Giles R, Neeley CK, Pienta KJ. CCL2 is a potent regulator of prostate cancer cell migration and proliferation. **Neoplasia**. 2006;8(7):578–586.

Loberg RD, Ying C, Craig M, Yan L, Snyder LA, Pienta KJ (2007) CCL2 as an important mediator of prostate cancer growth in vivo through the regulation of macrophage infiltration. **Neoplasia** 9(7): 556–562.

London, E.; Castonguay, T.W. High fructose diets increase 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in liver and visceral adipose in rats within 24-h exposure. **Obesity**, 19 (5)

(2011), pp. 925-932.

Long, J. M., Trubenbach, L. A., Pryor, J. H., Long, C. R., Wickersham, T. A., SAWYER, J. E., & Satterfield, M. C. (2021). Maternal nutrient restriction alters endocrine pancreas development in fetal heifers. **Domestic Animal Endocrinology**, 74, 106580. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106580>.

Lu, H., Ouyang, W., Huang, C. Inflammation, a key event in cancer development. **Mol Cancer Res**. 2006;4(4):221–233.

Lu Y, Cai Z, Xiao G, Liu Y, Keller ET, Yao Z, Zhang J. CCR2 expression correlates with prostate cancer progression. **J Cell Biochem**. 2007; 101: 676-685.

Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. **BMJ**. 1999 Jul 24;319(7204):245-9. doi: 10.1136/bmj.319.7204.245.

Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. (2011) Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. **PLoS ONE** 6, e19901.

Maolake, A.; Izumi, K.; Shigehara, K.; Natsagdorj, A.; Iwamoto, H.; Kadomoto, S.; Takezawa, Y.; Machioka, K.; Narimoto, K.; Namiki, N.; Lin, W-J.; Wufuer, G.; Mizokami, A. Tumor-associated macrophages promote prostate cancer migration through activation of the CCL22–CCR4 axis. 10.18632/**oncotarget**.14185. 2016.

Marker, P. C., Donjacour, A. a., Dahiya, R., & Cunha, G. R. (2003). Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental Biology**, 253(2), 165–174. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(02\)00031-3](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(02)00031-3).

Marsh, T., Pietras, K., & McAllister, S. S. (2013). Fibroblasts as architects of cancer pathogenesis. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1832, Issue 7, pp. 1070– 1078). **Elsevier**. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.10.013>.

Martins, A. D., Majzoub, A., & Agawal, A. (2019). Metabolic syndrome and male fertility. In *World Journal of Men's Health* (Vol. 37, Issue 2, pp. 113–127). **Korean Society for Sexual Medicine and Andrology**. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180055>.

Massagué, J. TGF $\beta$  in cancer. **Cell** 134, 215–230 (2008).

McCord, J.M. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. **ClinBiochem**; 26:351–7, 1993.

McMillen, I.C., Robinson, J.S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. **Physiol Rev**. 85:571-633, 2005.

McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. **American Journal of Surgical Pathology**. <https://doi.org/10.1097/00000478-198808000-00003>.

Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. **Br J Cancer** 90:2312–2316, 2004.

Michels N, van Aart C, Morisse J, Mullee A, Huybrechts I. Chronic inflammation towards cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2021 Jan;157:103177. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103177.

Miles, F. L., Neuhaus, M. L., & Zhang, Z. F. (2018). Concentrated sugars and incidence of prostate cancer in a prospective cohort. **Proceedings of the International Astronomical Union**, 120(6), 703–710. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001812>.

Mu, Y.; Gudey, S.K.; Landström, M, Non-Smad signaling pathways. **Cell Tissue Res.** 347, 11– 20(2012).

Negus RP, Stamp GW, Hadley J, Balkwill FR (1997) Quantitative assessment of the leukocyte infiltrate in ovarian cancer and its relationship to the expression of C-C chemokines. **Am J Pathol** 150(5): 1723–1734.

Newens, K.J., Walton, J. A review of sugar consumption from nationally representative dietary surveys across the world. **J Hum Nutr Diet.** 29(2):225-40, 2016.

Nguyen, Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. **Cell** 2000; 100: 57–70, 2014.

Nickel, J. C., Downey, J., Young, I. & Boag, S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. **BJU Int.** 84, 976–981 (1999).

Nieto, C. M., Rider, L. C. & Cramer, S. D. Influence of stromal–epithelial interactions on androgen action. **Endocr. Relat. Cancer** 21, T147–T160 (2014).

Niven, M.J, Hitman, G.A., Badenoch, D.F. A study of spermatozoal motility in type 1 Diabetes mellitus. **Diabetic Med,** 12, 921-924, 1995.

Nolan, P. B. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. **Preventive Medicine Reports,** v. 7, p. 211–215, 1 set. 2017.

Noriega, N.C., Howdeshell, K.L., Furr, J., Lambright, C.R., Wilson, V.S., Gray, L.E.Jr. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production, and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats. **Toxicol Sci.** 111:163-78, 2009.

Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Yasui W, Mukaida N, Haruma K, Chayama K. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human esophageal squamous cell carcinomas. **Int J Cancer.** 2002;102(3):220–224.

O’Neill, S., & O’Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. **Obesity Reviews,** 16(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>.

Palladino E, Van Mieghem T, Connor KL. Diet Alters Micronutrient Pathways in the Gut and Placenta that Regulate Fetal Growth and Development in Pregnant Mice. **Reprod Sci.** 2021 Feb;28(2):447-461. doi: 10.1007/s43032-020-00297-1.

Pinho, C.F., Ribeiro, M.A., Rinaldi, J.C., Felisbino, S.L., Pinheiro, P.F., Domeniconi, R.F., Fochi, R.A., Boer, P.A., Scarano, W.R. Gestational protein restriction delays prostate morphogenesis in male rats. **Reprod Fertil Dev.** 26(7):967-73, 2014.

Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Melchior, K., Rohde, W., Dörner, G. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. **J Nutrition.** 130:2582-9, 2001.

Portela LM, Santos SA, Constantino FB, Camargo AC, Colombelli KT, Fioretto MN, Barquilha CN, Périco LL, Hiruma-Lima CA, Scarano WR, Zambrano E, Justulin LA. Increased oxidative stress and cancer biomarkers in the ventral prostate of older rats submitted to maternal malnutrition. **Mol Cell Endocrinol.** 2021 Mar 1;523:111148. doi: 10.1016/j.mce.2020.111148.

Porter, C. M., Shrestha, E., Peiffer, L. B., & Sfanos, K. S. (2018). The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. In *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (Vol. 21, Issue 3, pp. 345–354). **Nature Publishing Group.** <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0041-1>

Powell ES, Smith-Taillie LP & Popkin BM (2016) Added sugars intake across the distribution of US children and adult consumers: 1977–2012. **J Acad Nutr Diet** 116, 1543–1550.e1.

Prins, GS, Huang, L, Birch, L, and Pu, Y. The role of estrogens in normal and abnormal development of the prostate gland. **Ann NY Acad Sci.** 2006; 1089: 1–13.

Pucci, G., Alcidi, R., Tap, L., Battista, F., Mattace-Raso, F., & Schillaci, G. (2017). Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. In *Pharmacological Research* (Vol. 120, pp. 34–42). **Academic Press**. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.008>.

Ramos, C. da F., Babinski, M.A., Costa, W.S., Sampaio, F.J. The prostate of weaned pups is altered by maternal malnutrition during lactation in rats. **Asian J Androl.**12:180-5, 2010.

Rauner M, Stein N, Winzer M, Goettsch C, Zwerina J, Schett G, Distler JH, Albers J, Schulze J, Schinke T, Bornhauser M, Platzbecker U, Hofbauer LC (2012) WNT5A is induced by inflammatory mediators in bone marrow stromal cells and regulates cytokine and chemokine production. **J Bone Miner Res** 27(3): 575–585.

Ravelli, G.P., Stein, Z.A., Susser, M.W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **N Engl J Med.** 12;295(7):349-53, 1976.

Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. **Int J Obes (Lond).** 2021 Jan;45(1):12-24. doi: 10.1038/s41366-020-00713-1.

Ricote, M.; Garcia-Tunon, I.; Bethencourt, F.R.; Fraile, B.; Paniagua, R.; Royuela, M. Interleukin-1 (IL-1alpha and IL-1beta) and its receptors (IL-1RI, IL-1RII, and IL-1Ra) in prostate carcinoma, **Cancer** 100 (2004) 1388–1396.

Rinaldi, J.C., Justulin, L.A.Jr., Lacorte, L.M., Sarobo, C., Boer, P.A., Scarano, W.R., Felisbino, S.L. Implications of intrauterine protein malnutrition on prostate growth, maturation and aging. **Life Science.**92:763-4 2013.

Roberts, R. O., Lieber, M. M., Bostwick, D. G. & Jacobsen, S. J. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. **Urology** 49, 809–821 (1997).

Roberts, R. O., Bergstralh, E. J., Bass, S. E., Lieber, M. M., & Jacobsen, S. J. (2004). Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. **Epidemiology**, 15(1), 93–99. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000101022.38330.7c>

Rodríguez-González, G. L., Viguera-Villaseñor, R. M., Millán, S., Moran, N., Trejo, R., Nathanielsz, P. W., Larrea, F., & Zambrano, E. (2012). Maternal protein restriction in pregnancy and/or lactation affects seminiferous tubule organization in male rat offspring. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, 3(5), 321–326. <https://doi.org/10.1017/S2040174412000360>.

Rosenfeld, C. S. (2021). The placenta-brain-axis. **Journal of Neuroscience Research**, 99(1), 271–283. <https://doi.org/10.1002/jnr.2460>.

Ryu, J.K., Kim, D.J., Lee, T., Kang, Y.S., Yoon, S.M., Suh, J.K. The role of free radical in the pathogenesis of impotence in streptozotocin-induced diabetic male. **Yonsei Med J**, 44, 236- 241, 2003.

Santos, A.M., Ferraz, M.R., Teixeira, C.V., Sampaio, F.J., da Fonte Ramos, C. Effects of undernutrition on serum and testicular testosterone levels and sexual function in adult rats. **HormMetab Res.** 36:27-33, 2004.

Santos, M.A., Florencio-Silva, R., Medeiros, V.P., Nader, H.B., Nonaka, K.O., Sasso, G.R., Simões, M.J., Reginato, R.D. Effects of different doses of soy isoflavones on bone tissue of ovariectomized rats. **Climacteric**. 17(4):393-401, 2014.

Santos, S.A.A., Camargo, A.C., Constantino, F.B., Colombelli, K.T., Mani, F., Rinaldi, J.C., Franco, S., Portela, L.M.F., Duran, B.O.S., Scarano, W.R., Hinton, B.T., Felisbino, S.L., Justulin, L.A. Maternal Low Protein Diet Impairs Prostate Growth in Young Rat Offspring and Induces Prostate Carcinogenesis with Aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 10.1093/gerona/gly118, 2019.

Santos SAA, Camargo ACL, Constantino FB, Colombelli KT, Portela LMF, Fioretto MN, Vieira JCS, Padilha PM, de Oliveira MB, Felisbino SL, Carvalho RF, Justulin LA. Identification of potential molecular pathways involved in prostate carcinogenesis in offspring exposed to maternal malnutrition. **Aging** (Albany NY). 2020 Oct 13;12(20):19954-19978. doi: 10.18632/aging.104093.

Scarano, W.R.; Toledo, F.C.; Guerra, M.T.; et al. Long-term effects of developmental exposure to di-n-butyl-phthalate (DBP) on rat prostate: proliferative and inflammatory disorders and a possible role of androgens. **Toxicol.**, v. 262, p. 215-223, 2009.

Sheikhpour, E., Noorbakhsh, P., Foroughi, E., Farahnak, S., Nasiri, R., & Neamatzadeh, H. (2018). A survey on the role of interleukin-10 in breast cancer: A narrative. **Reports of Biochemistry and Molecular Biology**, 7(1), 30e37.

Schulz, L.C.. The Dutch hunger winter and the developmental origins of health and disease. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 107, 16757–16758, 2010.

Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. **Dtsch Arztebl Int**. 2017 May 12;114(19):339-346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339.

Sene LB, RIZZI VH, GONTIJO JAR, BOER PA. Gestational low-protein intake enhances whole-kidney miR-192 and miR-200 family expression and epithelial-to-mesenchymal transition in rat adult male offspring. **J Exp Biol**. 2018 May 22;221(Pt 10):jeb171694. doi: 10.1242/jeb.171694.

Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. **Histopathology**. 2012;60:199–215.

Sfanos, K. S., Hempel, H. A. & De Marzo, A. M. in Inflammation and Cancer, **Advances in Experimental Medicine and Biology** Vol. 816 (eds Aggarwal, B. B., Sung, B. & Gupta, S. B.) 153–181, 2014.

Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. **Nat Rev Urol**. 2018;15:11–24.

Shapiro, A.; Tumer, N.; Gao, Y.; Cheng, K.Y.; Scarpace, P.J. Prevention and reversal of diet-induced leptin resistance with a sugar-free diet despite high fat content. **Br J Nutr**, 106 (2011), pp. 390-397.

Shi Y (2010) Caught red-handed: uric acid is an agent of inflammation. **J Clin Invest** 120, 1809–1811.

Shirai, T., Takahashi, S., Cui, L., Futakuchi, M., Kato, K., Tamano, S., & Imaida, K. (2000). Experimental prostate carcinogenesis - Rodent models. In Mutation Research - **Reviews in Mutation Research** (Vol. 462, Issues 2–3, pp. 219–226). [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(00\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00039-9).

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.



Sies,H.; Berndt, C.; Jones, D.P. Oxidative Stress. **Annu. Rev. Biochem.** 86:25.1–25.34, 2017.

Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nat Rev Mol Cell Biol.** 2020 Jul;21(7):363-383. doi: 10.1038/s41580-020-0230-3.

Singhal, A., Fewtrell, M., Cole, T. J., & Lucas, A. (2003). Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. **Lancet**, 361(9363), 1089–1097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12895-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12895-4).

Singhal, A., Cole, T. J., Fewtrell, M., Deanfield, J., & Lucas, A. (2004). Is Slower Early Growth Beneficial for Long-Term Cardiovascular Health? **Circulation**, 109(9), 1108–1113. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000118500.23649.DF>.

Snel, M.; Jonker, J.T.; Schoones, J. et al. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. **Int J Endocrinol**, 2012 (2012), Article 983814, 10.1155/2012/983814.

Stanhope, K.L., Schwarz, J.M., Keim, N.L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose- sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. **J Clin Invest**, 119 (5) (2009), pp. 1322-1334, 10.1172/JCI3738.

Stark JR, Li H, Kraft P, et al. Circulating prediagnostic interleukin-6 and C-reactive protein and prostate cancer incidence and mortality. **Int J Cancer.** 2009;124(11):2683-2689.

Steiner G, Gessl A, Kramer G, Schollhammer A, Forster O, Marberger M. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. **J Urol** 1994; 151: 480–484.

Sun, D. Y., Wu, J. Q., He, Z. H., He, M. F., & Sun, H. Bin. (2019). Cancer-associated fibroblast regulate proliferation and migration of prostate cancer cells through TGF- $\beta$  signaling pathway. **Life Sciences**, 235. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116791>.

Szebeni GJ, Vizler C, Kitajka K, Puskas LG (2017) Inflammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumour-associated macrophages as tumour promoters. **Mediators Inflamm** 2017: 9294018.

Teixeira, C. Vilanova, Silandre, D., de Souza Santos, A. M., Delalande, C., Sampaio, F. J. B., Carreau, S., & da Fonte Ramos, C. (2007). Effects of maternal undernutrition during lactation on aromatase, estrogen, and estrogen receptors expression in rat testis at weaning. **Journal of Endocrinology**, 192(2), 301–311. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06712>.

Tchernof, A., Després, J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update **Physiol Rev**, 93 (2013), pp. 359-404.

Timms, Barry G. (2008). Prostate development: a historical perspective. **Differentiation**, 76(6), 565–577. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2008.00278.x>.

Toivanen, R., & Shen, M. M. (2017). Prostate organogenesis: Tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. **Development (Cambridge)**, 144(8), 1382–1398. <https://doi.org/10.1242/dev.148270>.

Valko, M.; Rhodes, C.J.; Moncol, J.; Izakovic, M.; Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions** 160: 1–40, 2006.

Valkovic T, Lucin K, Krstulja M, Dobi-Babic R, Jonjic N. Expression of monocyte chemotactic protein-1 in human invasive ductal breast cancer. **Pathol Res Pract.** 1998;194(5):335–340.

Van Weissenbruch, M.M., Engelbregt, M.J., Veening, M.A., Van Weissenbruch, H.A., et al. Fetal nutrition and timing of puberty. **Endocr Dev.** 8:15-33, 2005.

Vanderkerken K, Vande Broek I, Eizirik DL, Van Valckenborgh E, Asosingh K, Van Riet I, Van Camp B. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), secreted by bone marrow endothelial cells, induces chemoattraction of 5T multiplemyeloma cells. **Clin Exp Metastasis.** 2002;19(1):87–90.

Vasiljević, A.; Bursać, B.; Djordjevic, A. et al. Hepatic inflammation induced by high-fructose diet is associated with altered 11 $\beta$ HSD1 expression in the liver of Wistar rats. **Eur J Nutr,** 53 (6) (2014), pp. 1393-1402.

Verze, P., Cai, T., & Lorenzetti, S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 13, Issue 7, pp. 379–386). **Nature Publishing Group.** <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.89>.

Vithayathil, M. A., Gugusheff, J. R., Ong, Z. Y., Langley-Evans, S. C., Gibson, R. A., & Muhlhausler, B. S. (2018). Exposure to maternal cafeteria diets during the suckling period has greater effects on fat deposition and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c) gene expression in rodent offspring compared to exposure before birth. **Nutrition and Metabolism,** 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0253-3>

Voronov E, Shouval DS, Krelin Y, Cagnano E, BenharrochD, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. **Proc Natl Acad Sci USA** 100:2645– 2650, 2003.

Wang Z, Hu L, Salari K, Bechis SK, Ge R, Wu S, et al. Androgenic to oestrogenic switch in the human adult prostate gland is regulated by epigenetic silencing of steroid 5 $\alpha$ -reductase 2. **J Pathol.** 2017;243:457–67.

Weisberg, S. P., D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R. L. Leibel, and A. W. Ferrante, Jr. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest.** 112: 1796– 1808.

Welsh, M.; Saunders, P.T.; Fiskens, M.; Scott, H.M.; Hutchison, G.R.; Smith, L.B. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. **J Clin Invest.**, v. 118, p.1479-90, 2008.

Welty, FK (2013) How do elevated triglycerides and low HDL cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? **Curr Cardiol Rep** 15, 400.

Weninger, K.; Heiman, J.R.; Rothman, I. et al., Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates, **J. Urol.** 155 (3) (1996) 965–968.

West-eberhard, M. J. Nutrition, the visceral immune system, and the evolutionary origins of pathogenic obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,** v. 116, n. 3, p. 723–731, 15 jan. 2019.

World Health Organization (2015). Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization. n. [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars\\_intake/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/) (acesso em 30 de setembro de 2020).

Wu, C. Te, Chang, Y. H., Lin, W. Y., Chen, W. C., & Chen, M. F. (2015). TGF Beta1 Expression Correlates with Survival and Tumor Aggressiveness of Prostate Cancer. **Annals of Surgical Oncology,** 22, 1587–1593. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4804-9>.

Yacoub, J. H., & Oto, A. (2018b). MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. In *Radiologic Clinics of North America* (Vol. 56, Issue 2, pp. 197–209). **W.B. Saunders**. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.10.003>.

Yang, J.; Wahdan-Alaswad, R.; Danielpour, D. “Critical role of smad2 in tumor suppression and transforming growth factor- $\beta$ -Induced apoptosis of prostate epithelial cells,” **Cancer Research**, vol. 69, no. 6, pp. 2185–2190, 2009.

Yang, H.-Y.; Lee, T.-H. Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: a brief review. **BMB Rep.**; 48(4): 200-208, 2015.

Zambrano, E., Rodríguez-González, G.L., Guzmán, C., García-Becerra, R., Boeck, L., Díaz, L., Menjivar, M., Larrea, F., Nathanielsz, P.W. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. **J Physiol**. 563:275-84, 2005.

Zana-Taieb, E., Butruille, L., Franco-Montoya, M.L., Lopez, E., Vernier, F., Grandvuillemin, I., Evain-Brion, D., Deruelle, P., Baud, O., Delacourt, C., Jarreau, P.H. Effect of two models of intrauterine growth restriction on alveolarization in rat lungs: morphometric and gene expression analysis. **PLoS One**. 21:e78326, 2013.

Zenzmaier, C., Untergasser, G., & Berger, P. (2008). Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell. In *Experimental Gerontology* (Vol. 43, Issue 11, pp. 981–985). **Exp Gerontol**. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.06.008>.

Zhang, Y.E. Non-Smad pathways in TGF- $\beta$  signaling. **Cell Res**. 19, 128–139 (2009).